临床研究

宫颈癌放疗所致急性放射性直肠炎影响因素

崔彦莉
邢台市人民医院放疗科,河北 邢台 054000

摘要:目的 探讨宫颈癌放射治疗急性放射性直肠炎发生的相关因素,为提高患者治疗耐受性,改善生存率提供参考指标。**方法** 收集我科2013年3月~2015年5月收治的宫颈癌患者80例,其中术后放疗者55例,未行手术者25例;临床分期Ⅰ期30例,Ⅱ期37例,Ⅲ期13例;80例患者均接受体外调强放疗及腔内后装放疗。体外调强放疗处方剂量45~50 Gy/25次,单次1.8~2.0 Gy,若有肿大淋巴结,则给予同步加量至60~70 Gy。后装腔内放疗采用高剂量率后装治疗机进行,未手术患者放疗剂量35~42 Gy/6~7次,单次5~6 Gy,术后放疗患者放疗剂量为15 Gy/3次,单次5 Gy。变量间的相关性分析采用Spearman相关性检验,组间的比较采用χ^2检验,采用Logistic Forward方法进行多元回归分析。**结果** 本组80例患者中,急性放射性直肠炎发生率为57.5%(46/80),其中Ⅰ级急性放射性直肠炎发生率为46.25%(37例),Ⅱ级急性放射性直肠炎发生率为11.25%(9/80),未出现Ⅲ、Ⅳ级急性放射性直肠炎。单因素分析显示直肠mean、直肠V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{50}与急性放射性直肠炎的发生均有显著性影响。其中直肠V40为影响急性放射性直肠炎发生的独立性因素。**结论** 宫颈癌调强放疗直肠V_{40}为急性放射性直肠炎发生的主要影响因素。
关键词:宫颈癌;调强放疗;急性放射性直肠炎;DVH

Effect factors of acute radiation proctitis caused by intensity modulated radiotherapy for cervical cancer

CUI Yanli
Department of Radiation Oncology, Xingtai People's Hospital , Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To analyze the effect factors of acute radiation proctitis caused by intensity modulated radiotherapy for cervical cancer. **Methods** From march 2013 to may 2015, 80 cervical cancer patients were received intensity modulated radiotherapy and eligible for this study. In all the patients, 55 patients accepted operation, the other 25 patients did not accepted operation before radiation therapy. Clinical stage I of 30 cases, stage Ⅱ of 37 cases,stage III of 13 cases; 80 patients received treatment of intensity modulated radiotherapy and post irradiation. All of the patients received the biological effective dose (BED) between 45-50 Gy. If there was swollen lymph nodes, then given the synchronization to 60-70 Gy. Intracavitary radiotherapy with high dose rate afterloading machine, The dose of radiotherapy of the patients without surgery was 35-42 Gy/6-7 times, single 5-6 Gy, The dose of radiotherapy of the patients with surgery was 15 Gy/3 times, single 5 Gy. The correlation of every variable were evaluated by spearman relationship analysis. The rate of irradiated pneumonitis was analyzed by $\chi2$ test, the multivariate effect on irradiated pneumonitis was statisticed by Logistic regression model. **Results** In the 80 patients, rate of acute radiation proctitis was 57.5%, and the rate of 1 degree was 46.25%, the rate of 2 degree was 11.25%, no degree Ⅲ、IV acute radiation proctitis Univariate analysis showed rectal average dose、rectal V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{50} were important effect factors for acute radiation proctitis. Father more , rectal V_{40} was likely to be the independent factors of acute radiation proctitis by logistic model. **Conclusion** Rectal V_{40} is the independent effect factor of acute radiation proctitis.
Key words: cervical cancer; intensity modulated radiotherapy; acute radiation proctitis; DVH

放疗是妇科肿瘤治疗的重要方式之一,但由于盆腔解剖结构复杂,宫颈或宫体肿瘤病灶与直肠膀胱紧密相邻,以往常规的二维治疗计划很难使肿瘤靶区获得理想的剂量分布,常规放疗后严重并发症的发生率达到4%~15%。20%~30%的患者出现放疗后并发症,其中放射性直肠炎10%~20%,放射性膀胱炎为3%~5%[1]。随着放疗技术的不断更新,调强放疗在宫颈癌放疗中占据着越来越重要的地位,调强放疗在保证靶区剂量的同时可更好的保护周围正常组织,在提高患者生存率的同时也提高了患者的生活质量。目前关于急性放射性直肠炎的研究多着重于预防、中药治疗[2]及放疗方式[3]等,放疗计划中物理参数与急性放射性直肠炎的发生关系方面报道不多,本研究通过分析80例患者的临床及物理参数,试图寻求急性放射性直肠炎发生的相关因素,为宫颈癌放疗计划的制定提供参考依据。

收稿日期:2016-09-25
作者简介:崔彦莉,硕士研究生,主治医师,E-mail: cyl810526@163.com
通信作者:王晓贞,硕士研究生,主任医师,E-mail: wxzflk@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我科2013年3月~2015年5月收治的宫颈癌患者80例，其中中位年龄56岁，鳞癌57例，腺癌23例；术后放疗者55例，未行手术者25例。临床分期Ⅰ期30例，Ⅱ期37例，Ⅲ期13例；本组80例患者中65例放疗前接受过1周期及以上化疗。80例患者均接受体外调强放疗及腔内后装放疗。

1.2 放疗方法

体外调强放疗采用热塑膜固定体位，CT模拟机扫描定位，三维适形放射治疗计划系统(9.0)进行图象数字化传输、三维重建，勾画GTV包括宫颈肿瘤及其侵犯区域及盆腔肿大淋巴结或腹主动脉肿大淋巴结。勾画CTV包括宫颈、子宫、宫旁、部分阴道、髂内、髂外、髂总、骶前、闭孔淋巴引流区，必要时包括腹主动脉旁淋巴引流区，若病变侵及阴道下1/3，则CTV包括整个阴道，将CTV均匀外扩5~10 mm为计划靶区PTV。处方剂量45~50 Gy/25次，单次1.8~2.0 Gy，若有肿大淋巴结，则给予同步加量至60~70 Gy。并勾危及器官，如小肠、直肠、膀胱、股骨头、骨髓，根据剂量体积直方图比较各物理参数对其的影响。后装腔内放疗采用高剂量率后装治疗机进行，未手术患者放疗剂量35~42 Gy/6~7次，单次5~6 Gy，术后放疗患者放疗剂量为15 Gy/3次，单次5 Gy。

1.3 急性放射性直肠炎评价标准

放射性肠道损伤最常见的部位是直肠及乙状结肠。早期一般发生在放疗期间或延至数月，有明显的临床症状可明确诊断，结肠镜可发现肠粘膜充血水肿，尤其多见于直肠前壁。晚期肠道损伤多在治疗结束后6个月~2年内出现，可出现一般症状，但表现可以不典型。

根据RTOG急性放射性损伤分级标准，急性放射性直肠炎临床上分为4级：Ⅰ级：排便次数增多或排便习惯改变，无需用药/直肠不适，无需镇痛治疗；Ⅱ级：腹泻，需用抗副交感神经药(如止吐宁)/粘液分泌增多，无需卫生垫/直肠或腹部疼痛，需镇痛药；Ⅲ级：腹泻，需胃肠外支持/重度粘液或血性分泌物增多，需卫生垫/腹部膨胀(平片示肠管扩张)；Ⅳ级：急性或亚急性肠梗阻，瘘或穿孔；胃肠道出血需输血；腹痛或里急后重需置管减压，或肠扭转。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件包进行统计分析，变量间的相关性分析采用Spearman相关性检验，组间的比较采用χ^2检验，采用Logistic Forward方法进行多元回归分析，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性放射性直肠炎发生的相关因素

本组80例患者中，急性放射性直肠发生率为57.5%(46/80)，其中Ⅰ级急性放射性直肠炎发生率为46.25%(37例)，Ⅱ级急性放射性直肠炎发生率为9/80(11.25%)，未出现Ⅲ、Ⅳ级急性放射性直肠炎。80例患者均有完整的物理学参数，将直肠Dmean(平均受照剂量)、V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{45}、V_{50}(直肠接受30、35、40、45、50 Gy以上剂量照射的体积百分比)与急性放射性直肠炎的发生进行相关性分析，显示直肠mean、直肠V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{45}、V_{50}与急性放射性直肠炎的发生均呈正相关关系，且有统计学意义(表1)。

表1 急性放射性直肠炎发生的相关因素

物理参数	r	P
直肠mean	0.454	0.000
直肠V_{35}	0.668	0.000
直肠V_{45}	0.398	0.000
直肠V_{30}	0.424	0.000
直肠V_{40}	0.579	0.000
直肠V_{50}	0.393	0.007

2.2 一般临床资料对急性放射性直肠炎发生的影响

卡方检验结果显示年龄、病理、分期、是否手术、放疗前是否化疗对急性放射性直肠炎的发生均未见明显影响，P值分别为0.690、0.453、0.265、0.074、0.665。

2.3 治疗计划物理参数对急性放射性直肠炎发生的单因素分析

单因素分析显示直肠mean、直肠V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{50}与急性放射性直肠炎的生均有显著性影响(表2)。直肠平均剂量≥40 Gy者2级急性放射性直肠炎发生率为83.3%，而直肠平均剂量<40 Gy者2级急性放射性直肠炎发生率为0%，后者急性放射性直肠炎的发生率明显小于前者，χ^2=65.185，P=0.000。将直肠V30以80%、V_{35}以60%、V_{40}以40%、V_{50}以10%为界将患者分为两组，急性放射性直肠炎发生率均有统计学意义，P值分别为0.005、0.000、0.000、0.029。如果将1级、2级急性放射性直肠炎患者合并进一步进行卡方检验，显示直肠mean、直肠V30、V35、V40、V50与≥1级急性放射性直肠炎的发生均有显著性影响，χ^2值分别为10.435、10.194、27.698、12.627、4.670，P值分别为0.000、0.001、0.000、0.000、0.031，差异有统计学意义。

2.4 治疗计划物理参数对急性放射性直肠炎发生的多因素分析

将单因素分析对急性放射性直肠炎的发生有影响的指标(直肠平均剂量、直肠V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{50})以及单因素分析无统计学意义但对急性放射性直肠炎的发生有临床意义的指标(直肠V_{45})同时纳入Logistic回归模型，仅直肠V_{40}成为影响急性放射性直肠炎发生的独立性因素，分组<20%或≥20%，β值为1.943，SE为0.869，Wald值为4.996，Exp(β)为6.978，P值为0.025。

表2 治疗计划物理参数与急性放射性直肠炎发生的单因素分析

参数指标	例数	放射性直肠炎发生率(%)			χ^2	P
		0级(例数)	1级(例数)	2级(例数)		
直肠mean (Gy)					65.185	0.000
<40	68	50%(34)	50%(34)	0%(0)		
≥40	12	0%(0)	16.7%(2)	83.3%(10)		
直肠 V_{30}(%)					10.771	0.005
<80	17	76.5%(13)	23.5%(4)	0%(0)		
≥80	63	33.3%(21)	50.8%(32)	15.9%(10)		
直肠 V_{35}(%)					28.931	0.000
<60	32	78.1%(25)	21.9%(7)	0%(0)		
≥60	48	18.8%(9)	60.4%(29)	20.8%(10)		
直肠 V_{40}(%)					30.599	0.000
<40	56	55.4%(31)	44.6%(25)	0%(0)		
≥40	24	12.5%(3)	45.8%(11)	41.7%(10)		
直肠 V_{50}(%)					7.100	0.029
<10	67	47.8%(32)	43.3%(29)	8.9%(6)		
≥10	13	15.4%(2)	53.8%(7)	30.8%(4)		

3 讨论

宫颈癌是我国女性生殖道最常见的恶性肿瘤。其发病率为女性恶性肿瘤第二位,仅次于乳腺癌。放射治疗为宫颈癌主要治疗手段之一,随着放疗技术的不断改进,放疗疗效也不断提高,然而放疗期间急性放射性直肠炎的发生影响放射治疗的进行。急性放射性直肠炎常发生于放疗后 1~2 周,随着放疗剂量的增加,肠黏膜可发生充血水肿,血管通透性增加,使液体渗入肠腔,常规照射 4~5 周,肠上皮细胞受损坏死而进行性大量丢失,吸收功能随之降低,水分、电解质和蛋白质也进一步丢失,可发生肠蠕动增强和肠痉挛,表现为腹痛和水样腹泻,有时可有黏液便。慢性者大多发生于放疗后数月至数年,主要是细胞外基质大量沉积和成纤维细胞过度增生,导致闭塞性动脉内膜炎、黏膜下纤维化和新生血管形成,表现为直肠狭窄,排便困难,甚至肠梗阻。另外,当盆腔野外照射累积剂量超过 45~50 Gy,盆腔内正常组织如小肠、直肠没有合适的遮挡时,放疗并发症发生率明显增加[4]。或由于直肠毗邻子宫及阴道,若阴道狭小、腔内放置源位置不当、容器使用及组合不合理、子宫过于前倾或后倾等皆易造成放射性直肠炎[5]。本研究80例患者中,46例患者出现不同程度的急性放射性直肠炎症状,急性放射性直肠炎发生率为57.5%(46/80),其中Ⅰ级急性放射性直肠炎发生率为46.25%(37例),Ⅱ级急性放射性直肠炎发生率为11.25%(9/80),未出现Ⅲ、Ⅳ级急性放射性直肠炎。

急性放射性直肠炎是宫颈癌放疗引起的常见损伤之一,发生率为53% ~100%,张照辉等[6]报道盆腔接受中位吸收剂量50 Gy时,急性放射性直肠炎发生率为53.61% ,其中Ⅰ度35.05%,Ⅱ度10.31% ,Ⅲ度8.25%。出现急性放射性直肠炎的剂量范围4~44 Gy,说明急性放射性直肠炎发生率较高而且发生较早。本研究结果显示急性放射性直肠炎发生率为57.5%,开始发生剂量为8~50 Gy,与张照辉报道一致。相关文献报道,宫颈癌体外照射结合腔内高剂量率放射治疗时,中重度放射性直肠炎的发生率为5.3%~15.6%,本研究结果与其相似,显示≥2级急性放射性直肠炎发生率为11.25%。炎症的发生主要是放射线引起的血管损伤、小血管闭塞、粘膜充血水肿以致形成溃疡,并且常合并感染、出血[7-8]。小肠和直肠作为重要的危及器官,在放射治疗中发生急性及延迟性副反应的风险与照射剂量显著相关,调强放疗能使危及器官的V_{30}、V_{40}、V_{45}、V_{50}水平明显降低,且对于直肠的照射剂量,调强放疗在所有水平都表现出统计学意义的优势[9]。莫玉珍等[10]究研证实,局部晚期宫颈癌患者外照射期间通过降低直肠平均受照射剂量和 V_{40}、V_{50},从而减轻急性放射性直肠反应的严重程度。本研究显示V_{30}、V_{35}、V_{40}、V_{50}对急性放射性直肠炎的发生有显著影响,虽然V_{45}对急性放射性直肠炎的影响未达到统计学意义,但其呈正相关关系。而与本研究不同,Yang 等[11] 的研究显示女性患者接受盆腔照射时放射性直肠炎的发生与直肠V_{45}有关。

放射性直肠炎是宫颈癌放疗引起的主要放射损伤之一。其中急性放射性直肠炎的发生率越高、越严重,慢性放射性直肠炎发生率增加[12],因此早期预防和控制急性放射性直肠损伤可能降低慢性放射性直肠炎的发生。使患者在获得最大的肿瘤疗效的同时,降低正常组织的损伤,提高患者的生活质量。目前,放射性直肠炎

没有特效药物或治疗方法，总体疗效欠佳，重点在于预防。对于轻中度放射性直肠炎，可采取中药或西药保留灌肠[13]；对于重度放射性直肠炎及后期出现严重并发症时可采取高压氧[14-15]治疗及内镜下激光治疗[16-17]，必要时采取手术治疗。我们已对本组中发生急性放射性直肠炎的病例进行干预，并继续随访，以观察慢性放射性直肠炎的发生情况，为宫颈癌放疗计划的制定提供参考依据。

参考文献：

[1] 陈 森. 局部中晚期宫颈癌的同步放化疗研究现状[J]. 内科, 2014, 9(4): 471-3.

[2] 庄映如, 陈映标, 芮玩珠, 等. 中药治疗宫颈癌放射性直肠炎的疗效分析[J]. 广东医学, 2011, 32(4): 513-4.

[3] 王晓斐, 陈玉丙, 韩志龙, 等. 调强放疗与三维适形放疗联合腔内放疗同步化疗治疗中晚期宫颈癌的对比[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4119-21.

[4] 蔡红兵, 毛永荣, 陈 红, 等. 陈惠祯妇科肿瘤学[M]. 第2版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2011: 1124-7.

[5] 孙建衡, 蔡树模, 高永良. 妇科肿瘤学[M]. 第1版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 557-61.

[6] 张照辉, 贾廷珍, 沈 彤, 等. 放射性直肠炎的诊断和治疗-附97例病例分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(1): 29-30.

[7] Kim TG, Huh SJ, Park W. Endoscopic fingings of rectal mucosal damage after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma: correlation of rectal mucosal damage with radiontion dose and clinical symptoms[J]. Radiat Oncol J, 2013, 31(2): 81-7.

[8] Yang L, Lv Y. Possible risk factors associated with radiation proctitis or radiation cystitis in patients with cervical carcinoma after radiotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(12): 6251-5.

[9] Song WY, Huh SN, Liang Y, et al. Dosimetric comparison study between intensity modulated radiation therapy and three- dimensional conformal proton therapy for pervic bone marrowow sparing in the treatment of cervical cancer[J]. J Appl Clin Med Phys, 2010, 11(4): 3255-8.

[10] 莫玉珍, 龙雨松, 付江萍, 等. 宫颈癌IMRT过程中调整放射治疗计划对靶区和正常危及器官受照剂量的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(7): 48-9.

[11] Yang TJ, Oh JH, Son CH, et al. Predictors of acute gastrointestinal toxicity during pelvic chemoradiotherapy in patients withrectal cancer[J]. Gastrointest Cancer Res, 2013, 6(11): 129-36.

[12] Wang CJ, Leung SW, Chen HC, et al. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE)[J]. Radiat Oncol Bial Phys, 1998, 40(1): 85-91.

[13] 董 晶, 赵西侠, 舒 瑾. 中药保留灌肠预防宫颈癌放射性肠炎的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(7): 1421-3.

[14] Fink D, Chetty N, Lehm JP, et al. Hyperbaric Oxygen therapy for delayed radiation injuries in gynecological cancers[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(2): 638-42.

[15] Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, et al. Hyperbaric Oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 7(1): 134-43.

[16] 吴慧华, 吴子刚, 王爱英. 放射性肠炎治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(3): 453-5..

[17] George K, Panagiota P, Konstantinos T. Endoscopic treatments for chronic radiation proctitis[J]. World J Gastrointest Endosc, 2013, 5(7): 308-12.